

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

139

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel-Elie-Louis AUBOUY

Né le 19 janvier 1915, à Caux (Hérault)

TRAITEMENT

DE LA

MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel-Elie-Louis AUBOUY

Né le 19 janvier 1915, à Caux (Hérault)

TRAITEMENT

DE LA

MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSUS.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N..
	HASARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obs étrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
 SCHWARTZ..... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

En admiration pour sa vie de dévouement. Sa haute conception du devoir sera un guide dans ma vie.

A MA MÈRE

En reconnaissance de la tendresse dont elle m'entoura.

A MON FRÈRE

Ma plus vive affection.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Avec l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR PINARD

Médecin des Hôpitaux

*Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de
cette thèse en le priant de vouloir bien
accepter le témoignage de notre recon-
naissance.*

MONSIEUR LE DOCTEUR LARDENNOIS

Agrégé de la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUELIN

Médecin des Hôpitaux

*Je lui conserverai toujours une affec-
tueuse et sincère admiration.*

MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

Accoucheur des Hôpitaux

*En souvenir de six mois passés à Lari-
boisière sous sa bienveillante direction.*

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

Médecin des Hôpitaux

*Témoignage de ma gratitude pour
l'excellent enseignement que j'en ai reçu.*

MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ BESNARD

Médecin des Hôpitaux

AUX DOCTEURS LENORMAND, BELÊTRE

Ma plus vive sympathie.

MALGRAS, TURIAF, HANAUT, VAUCLIN

*En souvenir des conférences d'internat
et de l'amitié que je leur conserve.*

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE PAR LES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS

Le traitement de la maladie de Nicolas-Favre a donné lieu à de nombreuses recherches. De multiples méthodes thérapeutiques ont été proposées. Le succès ne les a pas toutes couronnées.

Devant la difficulté d'obtenir des résultats concluants, on s'est adressé, ces dernières années, aux sulfamides dont l'introduction dans l'arsenal thérapeutique moderne a été à l'origine de résultats surprenants au cours de nombreuses maladies infectieuses.

Nous exposerons brièvement l'historique des traitements qui ont été proposés et appliqués dans la poradénie inguinale, puis nous décrirons les symptômes essentiels de cette affection.

Enfin, nous donnerons quelques exemples tirés de la littérature médicale, exemple destinés à montrer les résultats encourageants que l'on peut attendre de l'action des sulfamides dans la maladie de Nicolas-Favre.

L'historique de la question est assez bref. En effet, c'est là une thérapeutique très moderne et les premières observations que nous en avons relevées datent du début de l'année 1938.

Historique.

Depuis que Nicolas-Favre et Durand isolèrent, le 31 janvier 1913, dans le groupe des adénites inguinales, la lymphogranulomatose inguinale subaiguë, de nombreux traitements lui furent opposés.

Les thérapeutiques physiothérapiques.

Les *rayons ultra-violets* préconisés par Robertu, Chauffard et Thévenaud sont insuffisants et peu utilisés.

La radiothérapie a, dès le début, donné de bons résultats.

Herxheimer et Huener l'emploient en 1906, Rost suit leur exemple.

Elle comporte deux techniques :

- celle de Coste qui pratique des irradiations localisées à une partie des masses ganglionnaires ;
- celle de Belot et Nadal qui consiste à irradier toute la masse ganglionnaire.

MM. Vigne et Jean Goutal, de Marseille, ont observé de fortes améliorations et même quatre guérisons complètes par cette thérapeutique.

La Chimiothérapie.

De nombreux sels ont été expérimentés :

PAR VOIE INTRAVEINEUSE.

En 1923, Destinato et Vaccarezza ont institué une thérapeutique au *tartrate double d'antimoine* et de potassium : l'émétique. Les injections sont progressivement croissantes, allant de 5,8 à 10 centimètres cubes. On pratique de 4 à 15 injections par semaine.

Le stybial (tartrate double de soude et d'antimoine) provoque des phénomènes d'intolérance et son emploi est donc limité.

De même Lépinay et Govier emploient les sels d'or, Chevalier et Fichrer le salicylate de soude.

La cupranine elle-même a donné des résultats appréciables.

PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE.

Les auteurs ont employé le stibénil, essayé pour la première fois par Destefano et Vaccarezza en 1927.

Enfin, en 1935, Sézary, Bolgert et Joseph ont publié des résultats très intéressants obtenus par l'anthiomaline.

Méthodes biologiques.

Ce sont des méthodes *spécifiques* ou non *spécifiques*.

Non spécifiques par les médications de choc : protéinothérapie, autohémothérapie, pyréthothérapie.

Elles ne donnent que des résultats très insuffisants.

Les méthodes spécifiques ont été innovées par Helstrom en 1931.

Il injecte par voie intraveineuse du pus de poradénite dilué à 1 pour 8.

En 1932, Ravaut, Levaditi et Maisler ont répété ces injections avec de l'antigène simien.

Cependant, des travaux effectués par M. Turiaf dans le Service de M. Flandin montrent que l'action thérapeutique de ces antigènes est très inconstantes.

De même, Wien et Perlztein ont tenté sans résultat le traitement par intradermoréactions. Quant à l'action du sérum de convalescent, elle est très limitée.

Traitements locaux.

Nous citerons surtout les injections locales de glycérine. Ces injections intraganglionnaires ont été préconisées par M. Pinard et P. Robert.

Deux centimètres cubes de glycérine sont injectés chaque jour pendant six à dix jours dans la cavité des bubons incisés et curettés.

Traitements chirurgicaux.

Ils peuvent entraîner de redoutables complications : cicatrices fibreuses et surtout éléphantiasis de la verge, du scrotum et des membres inférieurs.

Symptômes et évolution de la maladie de Nicolas-Favre.

Affection vénérienne due à un virus filtrant spécifique la maladie de Nicolas-Favre se caractérise par une intumescence des ganglions inguinaux qui après une phase de suppuration et de fistulation évolue vers un processus de sclérose cicatricielle.

Son évolution peut se schématiser en 5 phases.

L'incubation.

Elle est mal connue. Sa durée n'a jamais pu être définie avec précision à cause de la discrétion du chancre dont le début est insaisissable. Des renseignements que nous avons pu obtenir de nos malades, il semble résulter que sa durée approximative est de huit à quinze jours.

Le Chancre.

Il passe inaperçu dans la plupart des cas, tellement il est insignifiant. Aussi, lorsque par l'interrogatoire d'un sujet affecté d'une adénopathie inguinale on ne peut obtenir la notion d'une porte d'entrée, on doit

envisager le diagnostic de maladie de Nicolas-Favre et chercher la trace du micro-chancr.

Le *chancr* est reconnu dans quelques cas, soit qu'un malade attentif vienne consulter alors que l'adénopathie n'a pas encore fait son apparition, soit que le chancr persiste encore, quand l'intumescence ganglionnaire conduit le sujet au médecin. Un des caractères importants et constants de cet accident réside dans sa taille toujours très réduite : ce qui lui a valu la dénomination de micro-chancr. Celui-ci revêt des aspects divers.

Le type le plus commun est : le micro-chancr ulcéreux, unique et superficiel.

C'est une petite ulcération très superficielle de forme arrondie ou lenticulaire. Ses contours sont réguliers. Sa surface est propre et rouge ; elle suinte peu et ne « pleure » pas comme l'herpès. Ses bords sont minces, presque de niveau avec les téguments voisins, et non décollés. Au palper, elle n'est pas douloureuse, sa base est souple et non indurée.

Enfin, caractère important et bon élément de différenciation avec l'ulcération herpétique, elle n'est pas prurigineuse. La durée de ce micro-chancr est très brève. Au bout de quelques jours la guérison s'opère spontanément. A la place de l'ulcération il persiste une petite zone lenticulaire de rougeur qu'on recherchera plus tard quand le malade viendra consulter pour l'adénopathie.

Tel est le chancr de la maladie de Nicolas-Favre dans son type habituel. Une notion domine cette des-

cription, la remarquable discrétion du micro-chancere qui fait d'ailleurs que dans la majorité des cas il passe inaperçu.

Le chancre lymphogranulomateux peut revêtir d'autres attributs.

Il peut être multiple.

Il peut prendre l'aspect de petites ulcérations superficielles miroitantes et suintantes qui résistent aux thérapeutiques locales.

Il existe aussi des formes agminées à accidents multiples.

Ce sont de véritables ulcérations pseudo-herpétiques qui évoluent par poussées successives. On trouvera dans le siège plus superficiel et le caractère non prurigineux de ces lésions, les éléments distinctifs avec l'herpès.

Une forme non exceptionnelle est : le *chancre papuleux*. Il se présente comme une ulcération superficielle régulière à fond rouge, faisant une saillie nette et dont la base est le siège d'une infiltration très circonscrite. Ce chancre, de taille minime, s'accompagne parfois d'un petit cordon de lymphangite sur la verge.

Ravaut et Sekewitch ont décrit le chancre nodulaire.

C'est un petit nodule dur, scléreux, du volume d'une petite noisette, qui communique avec l'extérieur par une fistule d'où s'écoule du pus séro-sanguinolent ou une sérosité jaunâtre.

Il est encore tout un groupe de chancres de la maladie de Nicolas-Favre qui méritent d'être signalés.

Ceux-ci sont certes rares, mais leur intérêt réside dans les erreurs de diagnostic auxquelles ils exposent.

Leur connaissance renforce encore cette notion si importante en vénérologie, qu'en présence d'une ulcération génitale, il ne faut pas porter le diagnostic de chancre syphilitique ou de chancrelle, sans avoir la certitude des arguments décisifs que fournissent les examens complémentaires de laboratoire.

Sézary et ses élèves ont insisté à plusieurs reprises sur les aspects trompeurs du micro-chancre lymphogranulomateux. Ils ont individualisé des types syphiloïdes chancrelleux, folliculaires et protéiformes de diagnostic particulièrement malaisé.

Enfin on peut observer, quoique très rarement, le développement des adénopathies inguinales de la maladie de Nicolas-Favre au décours d'une uréthrite aiguë en apparence non microbienne survenant chez un malade indemne de tout accident chancriforme.

En résumé, donc, le micro-chancre lymphogranulomateux passe souvent inaperçu mais quand on le saisit, son polymorphisme peut exposer à des erreurs d'interprétation. Il ne peut qu'exceptionnellement à lui seul, en l'absence des adénites, suffire au dépistage précoce de la poradénite.

L'adénopathie inguinale.

C'est le signe cardinal de la maladie. Son début est insidieux, mais progressif, et on obtient difficilement par l'interrogatoire la notion du jour exact où elle est apparue.

A sa phase de crudité elle paraît unie ou bi-latérale ; mais en réalité elle est toujours bilatérale ; même quand elle semble strictement unilatérale, la palpation du côté opposé y révèle de petits ganglions durs pathologiques. En cas de bilatéralité évidente, il y a généralement prédominance d'un côté. L'intumescence ganglionnaire porte essentiellement sur les groupes supérieurs du triangle de Scarpa. Elle réalise une adénopathie parallèle à l'arcade crurale et dont le grand axe est parallèle à la dite arcade. Son volume est variable : il va de celui d'un œuf de poule à celui du poing. La tumeur est visible à distance et soulève des téguments. La peau qui la recouvre se pigmente précocement en prenant une coloration rouge violacée.

Au palper, l'adénopathie est irrégulière, bosselée, grossièrement mamelonnée et formée par l'agglomération de plusieurs ganglions enflammés que réunit une gangue intersticielle cohérente. Elle adhère au plan sus-jacent. La peau tendue, impossible à plisser, n'est pas mobilisable sur elle. On peut la déplacer sur le plan musculaire profond. On obtient ainsi le signe de l'ébranlement en masse : un des bons signes de poradénite.

La consistance de l'adénopathie à ce stade de crudité est ferme, presque dure. Sa sensibilité est nulle ou très émoussée. La pression ne provoque pas de douleur vive. Les algies spontanées se réduisent à une sensation de lourdeur et de tension qui augmente dans les mouvements de grande amplitude de la cuisse.

Les adénites ne sont pas strictement limitées aux ganglions inguinaux superficiels. Il existe constamment une tuméfaction des ganglions rétro-cruraux qu'on découvre en palpant profondément la fosse iliaque juste en arrière de l'arcade de Fallope.

Ravaut a signalé la possibilité d'adénopathies lointaines au cou et à l'épitrachée.

La maladie de Nicolas-Favre comporte presque toujours dans son tableau clinique des signes à distance et des perturbations de l'état général.

La rate est habituellement augmentée de volume : c'est une splénomégalie modérée qui ne survit pas à la maladie. L'hépatomégalie est moins constante et plus discrète que la tuméfaction de la rate.

La fièvre s'allume dès l'apparition des adénopathies.

C'est une fièvre peu élevée, oscillant entre 38° et 38°5, à maximum vespéral.

Elle s'inscrit suivant un profil régulier et continu. Elle dure en moyenne trois à quatre semaines. Elle s'accompagne constamment de frissonnements au moment des exacerbations vespérales, de sueurs nocturnes parfois abondantes.

Simultanément le malade accuse de l'asthénie, il perd de l'appétit et maigrit de quelques kilogrammes. Il faut insister sur le fait que ce syndrome général est dans la plupart des cas effacé et qu'il ne persiste guère une fois passé le cap du premier mois de la maladie.

Le diagnostic clinique de la maladie de Nicolas-

Favre doit être complété par des explorations biologiques.

Il en existe une principale : c'est la réaction de Frei.

La *réaction de Frei* est une intradermoréaction faite avec un antigène lymphogranulomateux d'origine humaine ou simienne, dont l'activité et la spécificité sont vérifiées avant chaque test.

La réaction positive se présente à la vue comme une belle papule arrondie, à limites nettes, sans aréole périphérique, de 3 à 7 millimètres de diamètre. Elle est nettement saillante au toucher et surtout elle donne une sensation très spéciale d'un nodule profondément enchâssé dans le derme.

Enfin, caractère qu'il faut souligner, la réaction positive est durable. Elle commence à diminuer à partir du sixième ou septième jour, mais ne s'efface définitivement que vers le dixième ou quinzième jour et même plus tardivement encore.

On ne saurait trop insister sur ces attributs de la réaction de Frei. Ils la distinguent des fausses réactions précoces prurigineuses, urticariennes et éphémères.

La réaction de Frei ne se montre positive que dans les trois ou six semaines qui suivent le début des adénopathies. A la période initiale de la poradénite elle est négative, elle devient ensuite faiblement, puis nettement positive dans les délais précédemment fixés. C'est dire que la répétition des intradermoréactions de semaine en semaine au début de l'affection est nécessaire quand les premières investigations ne four-

nissent pas une réponse positive. D'autres méthodes d'exploration biologique pour le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre ont été décrites.

Négligeant l'étude des propriétés virulicides du sérum des lymphogranulomateux à l'égard du virus de la maladie de Nicolas-Favre, et celle de la réaction de fixation qui ne présentent pas d'applications pratiques, nous insisterons au contraire sur la grande valeur diagnostique de l'injection intraveineuse d'antigène lymphogranulomateux. C'est *l'hémoréaction de Ravaut*.

L'injection intra-veineuse d'un centimètre cube d'antigène humain ou simien provoque chez les lymphogranulomateux une élévation thermique qu'individualisent :

- son *apparition tardive*, 18 à 22 heures environ après l'injection ;
- son *intensité*, la fièvre s'élève à 40° au-dessus ;
- sa *durée toujours très grande*,

l'état fébrile se prolonge jusqu'à la 48^e ou 52^e heure qui suit l'injection.

Ces caractères sont particuliers à la maladie de Nicolas-Favre car l'injection d'antigène lymphogranulomateux ne détermine pas ces phénomènes chez les individus normaux ou atteints d'autres affections.

Ailleurs, aucun autre antigène introduit dans l'organisme des lymphogranulomateux ne détermine ces manifestations fébriles. Il est à noter que la fièvre ainsi provoquée s'accompagne de frissons, d'insomnie, de malaises et de céphalée vive.

Enfin, l'hémoréaction est souvent d'apparition plus précoce que la réaction de Frei qu'elle peut activer ou réveiller chez des malades anergiques. L'étude du sang des lymphogranulomateux indique que la maladie de Nicolas-Favre détermine des modifications de la formule leucocytaire. Il y a une *hyperleucocytose modérée* aux environs de 10.000 éléments blancs.

Dans le détail on relève une augmentation du nombre des moyens et grands mononucléaires au détriment de celui des polynucléaires et des lymphocytes.

La réaction de Bordet-Wassermann se montre parfois positive dans le sang des malades, mais il s'agit d'une réaction incomplète ou faible, toujours transitoire, qui disparaît spontanément trois à six semaines après le début des adénites.

Évolution.

Si aucun traitement n'est institué, la maladie de Nicolas-Favre s'effectue dans la règle vers la suppuration.

La phase de suppuration ouverte survient environ trois à six semaines après les premières manifestations de l'intumescence ganglionnaire. La pigmentation de la peau s'intensifie, elle affecte une teinte rouge sombre ou rose violacée assez spéciale d'ailleurs à la poradénite.

Cette coloration des téguments peut être précoce et précéder de longtemps la fistulisation. Les particularités de cette dernière résident dans la multiplicité

des foyers qui s'ouvrent simultanément ou successivement à la peau, chacun par un orifice très petit, voire même punctiforme, transformant la région inguinale en une manière de pomme d'arrosoir ou de passoire. Le pus qui s'écoule de ces fistules est au début de consistance gluante, visqueuse ou granuleuse, parfois teinté en rouge lie de vin.

Rapidement l'écoulement se modifie et prend l'aspect d'une sérosité assez épaisse, sucre d'orge, empesant la chemise ou les pansements.

Caractère à souligner : les orifices fistuleux ne s'ulcèrent jamais comme dans la tuberculose ou la chancrelle. Ces fistules abandonnées à elles-mêmes sont remarquables par leur ténacité. Elles durent très longtemps sans se modifier.

A la longue, la tendance régressive et fibrosclérosante des adénopathies s'affirme. Elles diminuent de volume ; mais en même temps elles réalisent par leur symphyse aux plans adjacents un placard de sclérose cicatricielle plus ou moins étendue en surface et en profondeur. Dans les cas graves, l'aine est transformée en une masse fibreuse indurée et résistante où l'on perçoit des travées ligneuses allongées, des nodules résistants troués d'orifices et de trajets fistuleux.

Ces phénomènes marquent le passage de l'affection à la chronicité. En l'absence de traitement, la lymphogranulomatose traîne pendant des mois, parfois même pendant une ou deux années. Il est remarquable de constater, qu'après les premières semaines d'évolution,

les signes généraux s'estompent et régressent spontanément. Quant aux ganglions rétro-cruraux, ils se résorbent sans se fistuliser.

Il faut enfin signaler que la guérison des foyers locaux semble parfois obtenue depuis deux ou trois mois, quand, soudain, surviennent, sans cause apparente, sur le placard de sclérose résiduelle, une ou plusieurs poussées suppuratives qui vont durer plus ou moins longtemps.

Tels sont les signes et l'évolution de la maladie de Nicolas-Favre en dehors de toute intervention thérapeutique.

Devant l'insuffisance des traitements proposés contre la poradénie inguinale, les auteurs ont essayé de lui opposer les sulfamides, thérapeutique moderne dont les résultats sont surprenants dans de nombreux domaines.

Dans le *domaine expérimental*, en mars 1938, M. Levaditi attire l'attention sur l'activité curative symptomatique de dérivés sulfamidés : sulfamidophénylazo 3.5 diaminobenzoïque et la paraaminophénylsulfamide chez les cobayes infectés par voie intraganglionnaire, avec le virus de la lymphogranulomatose inguinale.

Bar avait enregistré les effets favorables chez les souris inoculées par voie intracérébrale et traitées avec le paraaminophénylsulfamide.

M. Levaditi communique des essais, en collaboration avec MM. Bequignon et L. Preinié, montrant qu'en utilisant une souche de virus lymphogranulomateux cultivée sur le singe et comme médicament, la paraaminophénylsulfamide en administration orale (0,02 gr. à 4 reprises), on enregistre un effet curatif indubitable à en juger par l'absence totale ou la faible intensité des altérations encéphaliques.

Il a ensuite reproduit les expériences sur la souris, en appréciant la virulence propre du cerveau par inoculations secondes effectuées à des sujets témoins.

La souche de virus provenait de souris atteintes d'encéphalopathie lymphogranulomateuse chronique.

Cette souche déterminait l'infection de 80 pour 100 des animaux, alors qu'avec la souche simienne on observait des résultats positifs pour ainsi dire constants.

Une première série de 39 souris a été soumise au traitement buccal (0,02 gr. pour 20 gr.) à 12 reprises différentes. Les deux premières ingestions ayant lieu le lendemain et le jour même de l'inoculation intracérébrale.

Une seconde série de 20 souris sert de témoins (même inoculation, absence de traitement). Les animaux survivants des deux séries ont été sacrifiés le vingtième jour.

De chaque sujet, il fut pratiqué des passages de cerveau à cerveau sur deux souris ; la plupart de ces souris-tests ont été examinées le treizième jour.

Il résulte des résultats que :

1° Parmi les 39 souris traitées, 19 (soit 48 pour 100) se sont révélées totalement exemptes de lésions cérébrales, tandis que chez les témoins ce pourcentage n'a été que de 20 ;

2° Le nombre des animaux sans altérations encéphaliques, ou avec des lésions à peine ébauchées, a été de 25 pour la série traitée (soit 64 pour 100) contre 5 (soit 25 pour 100) dans la série témoin ;

3° La stérilité totale du névraxe a été constatée chez 15, parmi les 39 souris traitées (38,4 pour 100), alors qu'elle ne fut décelée que chez 2 témoins (10 pour 100) ;

4° La mortalité a été de 17 pour 100 chez les animaux traités, et de 15 pour 100 chez les souris témoins.

Mais alors que parmi les 7 souris traitées ayant succombé, 5 se sont révélées exemptes de virus, par contre, les cerveaux des trois témoins morts étaient parfaitement virulents ;

5° Enfin, par trois fois dans la série traitée, et par deux fois chez les animaux témoin, il nous a été donné de constater une virulence de l'encéphale en l'absence d'altérations microscopiques visibles.

Et M. Levaditi conclut qu'il résulte de ces constatations que la paraaminophénylsulfamide exerce un effet thérapeutique indubitable dans l'affection lymphogranulomateuse expérimentale de la souris.

Cet effet est manifesté par l'absence ou la faible intensité des lésions névraxiques, mais aussi par la stérilité de l'encéphale.

Cependant l'action curative n'est pas constante, en dépit de l'uniformité de la dose thérapeutique et de l'identité de la souche de virus.

Un facteur individuel intervient de la façon la plus nette.

Dans une autre série d'expériences M. Levaditi expose les effets curatifs et préventifs de paraamino-

phénylsulfamide dans la lymphogranulomatose expérimentale de la souris.

Les souris sont infectées par voie transcranienne avec une émulsion au 20^e de cerveau de cynocéphalus hamadryas 149, mort de méningo-encéphalite lymphogranulomateuse.

Onze souris servaient de témoin.

Dix autres sujets étaient traités par administration *per os* quatre heures après l'inoculation de 0,02 gr. de paraaminophénylsulfamide par 20 gr. Traitement répété pendant trois jours.

Les souris mortes ou sacrifiées le huitième jour sont examinées au point de vue des altérations lymphogranulomateuses cérébrales, et aussi grâce à M^{lle} Schœn, de la présence dans les cellules épendymaires de granulo-corpuscules que l'auteur a découverts dans la lymphogranulomatose expérimentale de la souris.

L'ensemble des résultats montre :

1° Que les 11 souris témoins offraient toutes des altérations intenses et typiques de l'encéphale dues à la pullulation du virus lymphogranulomateux, et chez 7 d'entre elles on a découvert les granulo-corpuscules lymphogranulomateux dans les cellules épendymaires.

2° Parmi les 10 souris traitées, 5 (50 pour 100) se sont révélées exemptes de toute altération névrxique spécifique, alors que chez les 4 autres, ces altérations, quoique présentes, étaient à peine ébauchées. Chez aucune d'elles on n'a retrouvé de granulo-corpuscules.

En conclusion : Il est évident que les effets de la paraaminophénylsulfamide administrée *per os*, soit à des cobayes, soit à des souris, se révèlent préventifs et curatifs à l'égard de l'infection provoquée par le virus lymphogranulomateux inoculé soit dans les ganglions lymphatiques, soit dans le cerveau, en tenant compte toutefois de l'influence du facteur individuel.

Dans le domaine de la thérapeutique humaine c'est *M. Riou* qui, le premier, releva les heureux effets des sulfamides dans la maladie de Nicolas-Favre.

D'autres auteurs publièrent des observations relatant des cas de guérison ou d'appréciables améliorations de la poradénie inguinale par ce traitement.

C'est ainsi que *MM. Montel et Nguyen Van Tho* publient 3 observations en avril 1938.

OBSERVATION I

C..., 30 ans, employé de commerce, nous fait appeler le 28 décembre 1937 pour une adénite inguinale gauche.

Pas de porte d'entrée apparente. Adénite inguinale de la grosseur d'un œuf de poule, étalée, douloureuse, de consistance ferme, qui intéresse surtout le préfet de l'aîne et un peu les ganglions latéraux voisins, température à 38°. Rate percutable sur 8 centimètres.

A l'examen, on constate la tuméfaction d'un petit ganglion du triangle de Scarpa sous-jacent à l'arcade crurale et d'un autre ganglion palpable derrière l'arcade de Fallope.

Réaction de Frei : positive.

Le malade est traité par 4 et ensuite 6 comprimés de rubiazol par jour.

Le 10 janvier, on note une disparition de la douleur, de la fièvre et une régression considérable de l'adénite (3/4 de son volume).

Le 30 janvier, les ganglions sont normaux à la palpation.

Le 15 février, la guérison est complète.

Le traitement avait duré quarante-neuf jours.

OBSERVATION II

M..., 20 ans, vient consulter le 18 janvier 1938. Malade depuis dix jours, il a reçu plusieurs injections intraveineuse de sulfate de cuivre ammoniacal sans résultat.

On observe une grosse adénite inguinale droite. Adénite douloureuse et de consistance ferme.

Température à 38°5-39°. Rate percevable sur 8 centimètres.

Réaction de Frei : positive.

Le 18 janvier, on donne 4 comprimés de septazine par jour.

Le 20 janvier, la fièvre est tombée, la rate n'est plus percevable. L'adénite régresse rapidement, la douleur a disparu à la palpation.

Au bout de huit jours, le bubon a diminué des 2/3 de son volume.

Le 31 janvier, on cesse la septazine.

Le 8 février, on note une reprise de tuméfaction ganglionnaire avec légère rougeur de la peau. La fièvre monte à 38°-39°. La rate est percevable sur 10 centimètres.

On institue un traitement mixte : septazine-anthiomaline. On observe alors une régression rapide de l'adéno-

pathie, une chute de la fièvre, une diminution du volume de la rate.

Le 20 février, on cesse la septazine, en continuant l'anthiomaline.

La fièvre reprend, ainsi que la tuméfaction ganglionnaire et splénique.

Le 25 février, on reprend la septazine en continuant l'anthiomaline et tous les phénomènes régressent.

Le 7 mars, la disparition de l'adénite est complète. Les ganglions sont à peine palpables.

Le traitement a duré quarante-huit jours.

OBSERVATION III

D. B..., 23 ans, consulte pour adénite inguinale.

Le malade a eu un rapport sexuel extra-conjugal quinze jours avant. Six jours après le rapport, il constate une minuscule ulcération sur la ligne médiopréputiale. Le lendemain, forte fièvre, précédée de frissons et accompagnée de douleurs rhumatoïdes et d'anorexie. Cet état dure trois jours.

Le soir de l'apparition du chancre, des adénopathies inguinales bilatérales apparaissent. Elles grossissent et deviennent douloureuses au toucher.

L'examen clinique montre les adénopathies bilatérales soudées par une périadénite inflammatoire. Le palper est douloureux.

La raté est percutable sur un travers de doigt.

La réaction de Frei n'a pu être pratiquée.

Le 12 février 1938, on injecte 20 centimètres cubes de rubiazol par voie intraveineuse.

Le 14 février 1938, l'appétit revient, l'ulcération pré-

putiale présente un meilleur aspect, les adénites sont moins douloureuses. On injecte encore 20 centimètres cubes de rubiazol intraveineux.

Le 15 février, les adénites diminuent de volume, la périadénite disparaît. 20 centimètres cubes de rubiazol intraveineux.

Le 16 février, les adénites continuent à régresser. 5 centimètres cubes intraveineux.

Du 17 février au 3 mars, on fait 12 injections de 5 centimètres cubes intraveineuses.

Le 21 février, les adénites diminuent, il n'y a plus de douleur au palper.

Le 24 février, les ganglions sont de la grosseur d'une prune.

A partir du 3 mars, on donne du rubiazol *per os* : 4 comprimés par jour.

Le 5 mars, le malade pèse 52 kgr. 200 au lieu de 51 kgr. au début du traitement.

Le 10 mars, l'ulcération a disparu, les ganglions sont de la taille d'une amande, la périadénite a disparu ; à la palpation les ganglions sont bien mobiles.

Le traitement a duré vingt-cinq jours.

En conclusion, nous voyons que dans les trois cas l'adénite d'une maladie de Nicolas-Favre a régressé en quarante-neuf, quarante-huit, vingt-cinq jours pour les trois cas respectifs.

La deuxième observation est très caractéristique, en ce sens qu'elle montre d'une façon péremptoire l'action des sulfamides.

L'interruption du traitement par la septazine a été

suivie par deux fois d'une reprise des adénopathies, la deuxième fois la tuméfaction ganglionnaire avait repris malgré la continuation des injections d'anthiomaline.

Ailleurs nous relevons d'autres observations non moins probantes.

M. Sézary relate l'histoire d'un malade âgé de 32 ans, atteint d'urétrite non gonococcique le 9 septembre 1938.

Cette urétrite guérit spontanément, mais le 20 septembre survient un bubon inguinal droit qui augmente rapidement de volume.

La fièvre est à 39°5.

On administre 6 comprimés de rubiazol jusqu'au 10 octobre.

La fièvre tombe de 39°5 à 37°3 au matin du 4 octobre. Le bubon rétrocede.

On suspend le rubiazol jusqu'au 10, car le diagnostic n'avait pas été posé.

Le bubon grossit alors et le malade revient le 8 novembre, et l'examen montre la présence d'un bubon lymphogranulomateux.

Ce cas montre quelle a été l'efficacité de la sulfamide sur la lymphogranulomatose.

MM. Weissenbach, Bocage et Temine publient 4 observations.

Dans la PREMIÈRE OBSERVATION, un malade est porteur d'adénopathie inguinale droite ayant tous les caractères de la poradénie inguinale. On peut palper un bloc ganglionnaire de 15 centimètres sur 6.

Le malade est traité par la paraamino-phényl sulfamide à la dose de 2 grammes par jour par périodes de cinq jours séparées par des intervalles de cinq jours de repos.

Le dixième jour, le bloc ganglionnaire avait diminué de moitié.

Quatre jours après, il n'avait plus que 5 centimètres sur 3.

La DEUXIÈME OBSERVATION est celle d'une malade porteuse d'une adénopathie inguinale large comme la main, dure, infiltrée, douloureuse.

Réaction de Frei : positive.

La sulfamide est prescrite à la dose de 2 grammes par jour, mais mal tolérée.

Cependant, après fistulisation et évacuation du pus, il ne restait au bout de douze jours qu'une minuscule fistule vite cicatrisée.

TROISIÈME OBSERVATION : Un malade est porteur d'une adénite inguinale de 5 centimètres sur 3.

Réaction de Frei : positive.

Du 7 au 20 octobre, le malade absorbe 2 grammes par jour de sulfamide avec une interruption de cinq jours.

L'adénite avait régressé rapidement et au bout de trois semaines, il ne restait qu'un nodule de la taille d'une cerise.

La QUATRIÈME OBSERVATION relate l'évolution d'un malade porteur d'une lymphogranulomatose inguinale de la taille d'une noix. La peau est rouge adhérente. On perçoit au palper une adénopathie rétrocrurale.

La réaction de Frei est positive.

Par le traitement sulfamidé à la dose de 2 grammes par jour, les ganglions ont diminué de volume en treize jours et après les 26 grammes de sulfamide le malade est considéré comme guéri.

Enfin nous relevons 7 observations de MM. Sézary, Friedmann et Bouwens qui toutes viennent apporter des arguments en faveur de l'efficacité du traitement sulfamidé dans la maladie de Nicolas-Favre.

OBSERVATION I

Le 6 novembre, un malade, porteur d'une adénopathie inguinale gauche de la grosseur d'une noix, vient consulter.

L'adénite est douloureuse et œdémateuse.

Traitement : 10 comprimés de rubiazol par jour pendant dix jours.

En deux jours l'œdème a disparu.

Le ganglion régresse.

Le 18 novembre, il n'y a plus de douleur.

Le 24 novembre, le ganglion est gros comme une amande. Le malade est considéré comme guéri.

OBSERVATION II

Un malade est porteur d'une adénite inguinale gauche, adhérente à la peau, se propageant à la fosse iliaque droite.

Réaction de Frei : positive.

Traitement : 8 comprimés de rubiazol par jour à partir du 19 novembre.

Le 21, la douleur est moins vive, l'adénopathie a diminué.

Un ganglion se fistulise, mais la fistule se tarit en quarante-huit heures.

Le 25 novembre, le ganglion a diminué des deux tiers.

Le 2 décembre, le malade a repris son travail.

Une deuxième fistule apparue le 28 novembre s'est tarie en deux jours.

OBSERVATION III

L'adénopathie est apparue le 30 octobre. Adénopathie inguinale gauche inflammatoire, adhérente aux plans profonds, douloureuse, gênant la marche et le travail.

La réaction de Frei est positive.

Le 9 novembre, 8 comprimés de rubiazol par jour.

Le 11 novembre, amélioration fonctionnelle.

Le 16 novembre, l'adénopathie a diminué.

Le 19 novembre, diminution des deux tiers.

Le 23 novembre, il ne persiste que de petits ganglions inguinaux.

Le 6 décembre, le malade est guéri.

OBSERVATION IV

Un bubon inguinal gauche, datant de vingt jours, présentant tous les caractères d'une poradénie inguinale avec réaction de Frei positive, est soigné le 12 novembre par 8 comprimés de rubiazol par jour.

Le 17, la masse ganglionnaire a regressé et s'est ramollie.

Le 22, il y a fistulisation qui se ferme en vingt-quatre heures.

Le 26, la masse a diminué d'un tiers.

Le 29, ponction évacuatrice.

Le 2 décembre, la masse a diminué des 5/6.

OBSERVATION V

Adénopathie inguinale droite ramollie au centre.

Réaction de Frei positive.

Le traitement par 8 comprimés de rubiazol est commencé le 17 novembre.

En quatre jours, la douleur a disparu, le ganglion s'est ramolli. On évacue le pus par ponction les 22 et 26 novembre. A gauche, réaction inflammatoire:

Le 2 décembre, le bubon droit est diminué et fluctuant.

Le 5, regression du bubon droit, le gauche est moins gros et fluctuant.

Après évacuation du pus, la masse a regressé, le pus ne s'est reformé que lentement.

Le malade est près de la guérison.

OBSERVATION VI

Adénopathie bilatérale durant depuis quatre mois, peu inflammatoire, peu douloureuse.

Réaction de Frei positive.

Le traitement à l'anthiomaline ne donne rien.

Le 25 novembre, traitement par 8 comprimés de rubiazol.

Le 3 décembre, l'adénopathie a regressé.

OBSERVATION VII

Un chancre lymphogranulomateux pseudo-néoplasique avec réaction de Frei positive, est traité par le rubiazol (8 comprimés par jour) et est en regression rapide et en voie de cicatrisation.

Avec ces auteurs notons que MM. Lépinay, Durel, Gjurić ont publié des cas confirmant ceux des observations précédemment citées.

Traitement de la rectite lymphogranulomateuse.

La rectite lymphogranulomateuse bénéficie des bienfaits de la médication sulfamidée au même titre que l'adénopathie inguinale.

Nous n'en voulons pour preuve que les observations de MM. Sézary et Walther.

OBSERVATION I

Chez une malade atteinte de lymphogranulomatose inguinale puis rectale, les lésions rectales, malgré des traitements par l'anthiomaline, la diathermie, la radiothérapie, ne font que progresser.

En 1935, un anus iliaque dut être pratiqué. Depuis cette période un pus abondant s'écoulait par l'anوس et au moment des poussées évolutives du sang et des glaires se mêlaient au pus.

Des lavages à la gonacrine pratiqués de novembre 1937 à février 1938 restèrent sans résultat.

Le 11 mai, on administre *per os*, 4 comprimés de rubiazol par jour.

Au bout de quatre jours l'écoulement diminue. Mais le traitement étant mal supporté et déterminant de la diarrhée, dut être interrompu le 24 mai.

Conclusions.

De toutes ces expérimentations et observations il résulte que :

1° Les sulfamides administrés par voie digestive ont sur la lymphogranulomatose vénérienne inguinale ou cutanée une action thérapeutique beaucoup plus rapide que celle des autres médications.

2° Cette action se fait sentir déjà après deux ou trois jours par une diminution ou disparition de l'œdème inflammatoire et de la douleur.

3° Au bout de six à huit jours, le volume de l'adénopathie a notablement diminué.

4° Cette régression est ensuite plus lente. Dans les formes de moyenne intensité il ne persiste au bout de deux à trois semaines qu'un petit ganglion indolore qui ne disparaît que peu à peu, mais dont la présence ne gêne nullement le malade.

5° Dans les cas peu inflammatoire et si l'affection est traitée dès le début, la guérison survient en dix à quinze jours. Déjà, après ce délai, les malades sont capables de reprendre leur travail.

6° Dans les cas traités plus tardivement et nettement

inflammatoires, il se produit assez souvent vers le quatrième ou sixième jour, et d'une façon très rapide, un ramollissement central du ganglion avec fluctuation. Aidée par la ponction, la guérison survient en quinze à vingt jours.

7° S'il se forme une fistule au début du traitement, elle se tarit en trois à cinq jours après avoir donné issue dès le troisième jour à un liquide limpide et jaunâtre.

8° Dans le traitement des atteintes rectales, on observe une amélioration très nette des phénomènes de rectite mais les rétrécissements établis ne sont pas influencés par les sulfamides qui ne peuvent améliorer des lésions organisées.

9° On voit donc les progrès accomplis par cette thérapeutique dans le traitement d'une affection jadis longue et rebelle.

Vu : Le Président de la thèse,
L. TANON.

Vu : Le Doyen.
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Marseille médical, avril 1937.

Journal de médecine des praticiens, février 1936.

Comptes rendus de la Soc. de Biologie, avril 1938.

Bulletin Soc. française de Dermat. et de Syph., avril 1938.

Bulletin Soc. française de Dermat. et de Syph., janv. 1939.
